

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N° 171

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 3 février 1898, à 1 heure

PAR

Léon MEUNIER

LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES

EX INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX DE PARIS

ANCIEN EXTERNE, MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Né le 29 août 1870

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

DE

LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Sorbonne

Président : M. CHANTEMESSE, professeur.

Juges : MM.

}	<i>BROUARDEL, professeur.</i>
	<i>GILBERT et NETTER, agrégés.</i>

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

23-25, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 23-25

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

N°

171

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 3 février 1898, à 1 heure

PAR

Léon MEUNIER

LICENCIÉ ÈS SCIENCES PHYSIQUES

EX INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX DE PARIS

ANCIEN EXTERNE, MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Né le 29 août 1870

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

DE

LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Sorbonne

Président : M. CHANTEMESSE, professeur.

Juges : MM. $\left\{ \begin{array}{l} \text{BROUARDEL, professeur.} \\ \text{GILBERT et NETTER, agrégés.} \end{array} \right.$



PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

23-25, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 23-25

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Matière médicale et Pharmacologie.	TERRIER
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBENE.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.	DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques.	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses.	JOFFROY.
	RAYMOND.
Clinique chirurgicale.	BERGER.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique ophtalmologique.	TILLAUX.
Clinique des voies urinaires.	PANAS.
Clinique d'accouchements.	GUYON.
	N.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEYS.	POIRIER, chef des	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	travaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT	LETULLE	RICARD.	WIDAL.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

L'étude pathogénique de la cirrhose pigmentaire a donné naissance à des opinions très variées; dans leur examen, nous avons été frappé du petit nombre de faits sur lesquels se sont basés leurs auteurs pour émettre ces théories pourtant si nombreuses.

C'est pourquoi nous avons cru pouvoir reprendre cette question en nous plaçant au point de vue purement expérimental. L'idée de ce travail nous a été suggérée par M. Lapique. Ses nombreuses études sur le pigment de la culture pigmentaire ainsi que ses travaux sur « les mutations du fer chez les vertébrés » qui ont fait le sujet de son intéressante thèse de doctorat ès sciences lui ont permis d'être pour nous un guide d'une grande érudition. Tout le mérite de ce travail lui revient donc et nous tenons tout d'abord à lui adresser nos sincères remerciements.

M. le professeur Dastre, en mettant à notre disposition son laboratoire de la Sorbonne a énormément favorisé notre tâche. Qu'il veuille bien agréer l'expression de notre vive et sincère gratitude.

Mais avant d'aborder cette étude, nous tenons à remercier nos maîtres dans les hôpitaux.

MM. les docteurs Duplay, Chantemesse, Segond, Queyrat, Beunier nous ont appris la clinique médicale et chirurgicale, Qu'ils veuillent bien recevoir ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères au docteur Demoulin qui nous a fait profiter d'une façon si amicale de son instruction personnelle.

M. le professeur Chantemesse nous a non seulement témoigné une grande bienveillance, mais de plus il nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

C'est pour nous une joie bien vive de lui exprimer notre profonde reconnaissance.

Quant au docteur Villejean qu'il veuille bien accepter comme gage de notre affection profondément respectueuse l'hommage de cette thèse.

INTRODUCTION

L'étude de la pathogénie de la cirrhose pigmentaire a soulevé de nombreuses discussions depuis la publication de MM. Hanot et Chauffard dans la *Revue de médecine* en 1882.

Presque tous les auteurs qui ont publié depuis cette époque des observations de cirrhose pigmentaire ont cru devoir en donner une nouvelle pathogénie basée sur l'étude histologique de leurs pièces anatomiques.

C'est à ces observations que nous empruntons les quelques notes que nous rapportons au début de ce travail.

Notre but n'est pas d'en tirer des déductions cliniques ou histologiques, mais de bien montrer que ce qui forme le caractère de ces observations, c'est la présence dans les organes, et en particulier dans le foie du pigment ocre.

Il nous fallait donc bien connaître ce pigment, base de tout notre travail, et pour cela nous n'avons eu qu'à puiser dans les travaux de MM. Auscher et Lopicque qui ont fait de ce pigment une étude complète.

Nous avons ensuite exposé rapidement les opinions si intéressantes de nos maîtres, sur la pathogénie de la

cirrhose pigmentaire ; car nous tenons dès le début à bien montrer que nous nous sommes placés dans cette étude sur un terrain tout à fait différent.

Ce n'est pas en effet de l'étude histologique du tissu malade que nous avons tiré une pathogénie pigmentaire, c'est en partant de l'animal sain que nous avons voulu étudier le processus pathologique, en cherchant à déterminer chez lui des formations et des localisations de pigment, comparables à celles révélées par quelques autopsies de cirrhose pigmentaire.

Pour arriver à ces résultats, nous avons cherché à déterminer le pigment de la cirrhose par les trois procédés suivants : 1° par des injections sanguines, dans les séreuses (reprenant en cela les expériences de MM. Auscher et Lopicque) ; 2° par des hémorrhagies internes ; 3° par des injections de poisons destructeurs de globules sanguins.

Ce sont les résultats de ces expériences que nous exposons dans notre thèse, cherchant pas des comparaisons avec les lésions de la cirrhose pigmentaire à en déduire expérimentalement le processus pathogénique de cette affection.

CHAPITRE I

DE LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE ET DE SON PIGMENT

C'est en 1882 que MM. Hanot et Chauffard (1), à la suite de deux observations dans lesquelles l'autopsie leur révéla une pigmentation des viscères et en particulier du foie, créèrent la « cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète ». De la description de leurs pièces anatomiques, nous tirons les notes suivantes prises dans leurs deux observations.

OBSERVATION I

MM. HANOT et CHAUFFARD. *Rev. de méd.*, (mai 1882).

Diabète sucré. Cirrhose hypertrophique du foie, avec pigmentation cutanée et viscérale.

Charles P..., 37 ans, entré le 24 août 1881, dans le service de M. Jaccoud que remplaçait alors M. Hanot, mort le 15 novembre.

Autopsie. — Le foie pèse 2538 gr. La coloration de l'organe est d'un rouge bien uniforme. A la coupe, teinte générale d'un brun roux à granulations lisses et inégales.

L'examen histologique montre une sclérose bi-veineuse ; les

(1) *Revue de médecine*, mai 1882.

cellules hépatiques présentent un protoplasma chargé de fines granulations pigmentaires masquant le noyau et donnant à la cellule tout entière une coloration brun foncé.

L'examen histologique des autres organes montre une sclérose péri-lobulaire et péri-acineuse, du pancréas avec pigmentation abondante, infiltrant les bandes conjonctives.

L'intestin présente des plaques ardoisées décelant à l'examen microscopique du pigment qui paraît siéger au-dessous de la tunique péritonéale, sous forme de très petites granulations.

OBSERVATION II

MM. HANOT et CHAUFFARD. (*Rev. de Méd.* Mai 1882).

Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. — Mélanodermie. — Hypertrophie du foie et diabète.

Malade entré à l'hôpital Tenon au mois d'août 1880, mort le 30 avril.

Autopsie. — A l'autopsie, le foie très augmenté de volume pèse 1860 gr. A la coupe on trouve un parenchyme hépatique induré, résistant et granuleux. Il présente une teinte générale de vieux cuir, nuancé de plaques brunes, noirâtres ou jaunâtres.

L'examen histologique de ce foie montre une sclérose ancienne occupant à la fois les espaces portes et les régions périphériques et centrales du lobule.

L'examen des cellules hépatiques les montre à la périphérie des îlots qu'elles forment, chargées de granulations pigmentaires et colorées en brun foncé. Dans les travées conjonctives, on rencontre des formations pigmentaires très abondantes, qui à un plus fort grossissement, paraissent manifestement constituer les derniers restes des cellules hépatiques pigmentées et atrophiées au sein du tissu fibreux qui les entoure.

En décembre 1885, M. Letulle (1) apporta à la Société médicale deux nouveaux cas de cirrhose pigmentaire dans le diabète. C'est de l'étude histologique si complète que nous donne cet auteur, que nous empruntons ces notes si instructives pour notre travail.

OBSERVATION III

M. LETULLE (*Soc. Médicale*, déc. 1885.)

Diabète. — Cirrhose hépatique. — Mélanodermie. — Cirrhose bi-veineuse pigmentaire. — Pigmentation de la peau, du cœur, du poumon et de la rate.

Le nommé H..., 40 ans, entré le 13 septembre 1885, mort le 21 septembre 1885.

Autopsie. — Le foie pèse 1720 gr. Sa couleur est d'un brun roux, parsemé par endroits de larges placards sous-peritonéaux. A la coupe, la teinte brun roux est plus évidente encore.

L'examen histologique montre :

Pour le foie : une sclérose bi-veineuse ; la plupart des cellules sont infiltrées d'une quantité considérable de pigment jaune brun qui cache le noyau et remplace progressivement le protoplasma cellulaire.

L'atrophie pigmentaire des cellules hépatiques est des plus marquées. On peut suivre sur les figures le processus de pigmentation, dans un grand nombre de cellules, le noyau semble refoulé à une extrémité, tandis que les poussières pigmentaires s'accumulent dans le reste de la cellule. Souvent d'ailleurs, le

(1) *Soc. médicale*, mai 1885.

dépôt de pigment est diffus, plutôt central et le noyau disparaît.

Les blocs pigmentaires sont de dimensions variables : généralement peu volumineux dans l'intérieur même de la cellule, tant que celle-ci est encore conservée ; ils forment dans les espaces conjonctifs, surtout au niveau des travées fibreuses, de petits calculs microscopiques de 1 μ . 2 μ . et même 4 μ .

La rate est le siège d'une sclérose diffuse dans laquelle le dépôt de pigment s'est fait également, mais d'une façon moins abondante qu'au niveau du foie.

La capsule épaissie, montre dans des espaces périfasciculaires, des amas de pigments d'un jaune pulvérulent.

La pulpe splénique montre des dépôts de masses pigmentaires (de préférence autour des travées fibreuses) mais aussi dans l'épaisseur même du tractus fibreux, corticaux ou artériels.

Puis à ces intéressantes études, succèdent bientôt les observations de Hanot et Schachmann (1), de Brault et Galliard (2), de Barth (3), etc.

A la cirrhose pigmentaire diabétique, M. Letulle ajoute bientôt les cirrhoses hypertrophiques, pigmentaires, alcooliques (4). C'est de l'une de ses observations que nous extrayons les notes ci-dessous.

(1) *Arch. de physiologie*, janvier 1886.

(2) *Arch. gén. de méd.*, janvier 1888.

(3) *Soc. anat.*, mai 1895.

(4) M. LETULLE. *Société anatomique*, décembre 1896. — *Société médicale*, février 1897.

OBSERVATION IV.

M. LETULLE, *Soc. méd.* (1897).

Alcoolisme chronique. — Dilatation chronique du cœur. — Cirrhose hépatique hypertrophique reconnue pigmentaire seulement à l'autopsie. — Cyanose chronique, asystolie. — Absence de diabète.

Malade entré le 11 avril 1897, à Saint-Antoine, mort le 8 juin 1897.

Autopsie. — Foie, 3,170 gr. Le foie est d'un brun roux, tirant sur le ton acajou, tout à fait comparable à la teinte brune du marron d'Inde qu'on vient d'extraire de sa coque verte.

A la coupe, le tissu apparaît avec un ton rouillé ; on y voit des placards de couleur tantôt presque noire, tantôt d'un ton rousâtre beaucoup plus clair.

A l'examen microscopique, outre la sclérose, le foie présente des cellules surchargées de pigment ; elles ont pour la plupart perdu leurs noyaux. Le foie est comme surchargé de poussières ferrugineuses.

La rate est très peu altérée. Les amas de pigment qu'on y observe en petit nombre, se sont principalement accumulés au voisinage des travées interstitielles, non loin des follicules lymphatiques qui les engainent. On remarque que les cellules volumineuses de la pulpe splénique sont plus particulièrement chargées de détritits sidérosiques.

Kelsch et Kiener avaient déjà décrit très nettement les lésions de la cirrhose pigmentaire dans le paludisme, comme nous le montrent les résumés suivants puisés dans son traité des maladies des pays chauds.

OBSERVATION V

KELSCH et KIENER, maladie de pays chauds (1891)

Cachexie paludéenne, terminée par une fièvre rémittente pernicieuse. — Surcharge ferrugineuse du foie avec cirrhose diffuse.

Le malade, âgé de 51 ans, habite l'Algérie depuis 18 ans. Fréquentes atteintes de fièvre paludéenne.

Entre à l'hôpital de Philippeville, le 11 juin 1878.

Pendant son séjour à l'hôpital, état typhoïde extrême, ictère, rate débordant largement l'hypocondre ; gros foie débordant le côté de trois travées de doigt.

Le malade meurt le 24 juin.

Autopsie. — Le foie pèse 3,130 gr, il présente une coloration marbrée de brun, de gris et de vert.

Outre la cirrhose, le caractère le plus frappant à l'examen histologique du foie, est l'accumulation soit dans le parenchyme, soit dans le tissu de cirrhose, d'un pigment jaune brun, donnant les réactions des sels ferriques. « Toutes les cellules hépatiques renferment un plus ou moins grand nombre de granulations pigmentaires, assez grosses, jaune brun ou de grosses gouttes répugnantes, d'un jaune plus clair ; c'est ce pigment qui donne les réactions des sels ferriques ».

Les cirrhoses pigmentaires, diabétiques, alcooliques, paludéennes sont ainsi créées et de toute étiologie on tend de plus en plus à former une entité clinique.

Dans chacune de ces cirrhoses pigmentaires, les

symptômes qu'on y décrit peuvent manquer ; la glycosurie n'existe pas dans les variétés paludéenne et alcoolique ; la triade symptomatique qu'on décrit classiquement, mélanodermie, gros foie, cachexie, est souvent incomplète et le plus souvent la cirrhose pigmentaire est une trouvaille d'autopsie.

Et au milieu de ces divisions étiologiques, de cette symptomatologie si peu précise, un seul fait persiste, permettant toujours de faire le diagnostic rétrospectif de l'affection : la *présence* du *pigment* lorsque par *sa surcharge* il modifie l'aspect macroscopique de l'organe.

Nous pouvons donc dire que la notion de la cirrhose pigmentaire est une notion, ni étiologique, ni symptomatique, mais une notion exclusivement anatomo-pathologique.

C'est donc ce pigment pathognomonique de la cirrhose pigmentaire qui devait faire la base de toute pathogénie de cette affection ; et pour bien étudier ses conditions de formation et de localisation, il était nécessaire de le bien connaître.

En Allemagne, certains auteurs, Neumann, Quinke, Kunckel, s'étaient occupés de cette question ; on savait que c'était un pigment ferrugineux, mais rien de net n'avait été formulé, aucun pigment n'avait été isolé.

C'est grâce aux travaux de MM. Auscher et Lapique que nous connaissons un procédé d'isolement de

ce pigment ; c'est par eux que nous connaissons sa composition chimique exacte.

C'est donc à leurs recherches que nous empruntons les résumés suivants :

A l'autopsie la plupart des viscères, foie, rate, ganglions lymphatiques, pancréas, glandes salivaires, péritoine présentent une teinte noirâtre.

L'examen microscopique d'une dissociation hépatique y décèle la présence d'un double pigment.

Des granulations ocrées.

Des granulations noires.

Les granulations noires, solubles dans les alcalis, dans le sulphydrate d'ammoniaque, peu riches en fer, sont encore peu connues.

Les granulations ocrées, insolubles dans les alcalis, même à chaud, colorées en noir par le sulphydrate d'ammoniaque se présentent donc comme une substance ferrugineuse.

C'est sur ces granulations jaunes que portent les travaux de MM. Auscher et Lapique.

Ils parviennent à mettre en liberté ce pigment en soumettant à l'ébullition dans de la lessive de soude, un fragment de tissu hépatique.

Le pigment ainsi isolé se présente au microscope sous le même aspect que les grains observés dans les tissus, et il offre également les mêmes réactions chimiques, c'est-à-dire les réactions de fer organique appelé par Bunge « fer fortement combiné ».

L'analyse chimique de ce pigment desséché à 110°,

leur montre qu'il est essentiellement constitué par un hydrate ferrique de la formule $2 \text{Fe}_2 \text{O}_3, 3 \text{H}_2 \text{O}$, (Cet hydrate contient une très petite proportion d'impuretés et une petite quantité de matières organiques, matière qui pour les auteurs, peut exister, soit comme impureté, soit comme partie constituante de la granulation).

Ce même pigment, desséché à l'air libre, donne par la calcination la formule $\text{Fe}_2 \text{O}_3, 2 \text{H}_2 \text{O}$.

Les auteurs concluent dans l'organisme à l'existence, d'un sesquioxyde de fer bien plus hydraté, l'état d'hydratation variant avec la composition du liquide ambiant ; lorsque celui-ci arrive à une pureté suffisante, une partie d'hydrate ferrique passant à l'état de solution colloïdale parfaite, état colloïdal qui ne peut d'ailleurs exister que virtuellement dans l'organisme.

C'est à ce pigment si nettement défini que MM. Lapique et Auscher donne le nom de rubigine (*rubigo-rouille*) nom qui rappelle à la fois sa couleur et sa constitution chimique.

La connaissance de l'aspect très caractéristique de la rubigine permet de la décéler microscopiquement dans une dissociation de tissu ; la connaissance exacte de sa composition chimique nous permet d'évaluer approximativement la teneur en rubigine d'un organe pigmenté.

Aussi dans les dernières autopsies de cirrhose pigmentaire, les anatomo-pathologistes ont-ils pu par

des dosages ferriques des organes atteints, se rendre compte de la topographie de la rubigine. L'étude de la cirrhose pigmentaire revient alors à l'étude de la sidérose de Quinke et les lésions s'affichent par des formules mathématiques. Nous donnons ici la teneur en fer des diverses observations que nous avons pu recueillir.

OBSERVATION VI

M. JANSELME. *Hématologie et pathogénie du diabète bronzé.*
(Soc. Médicale, (1897).

C. thyroïde	3,17
Rate	1,69
Foie	10,40
Cœur	1,81

OBSERVATION VII

M. LETULLE. *Soc. médicale, (1897).*

Grippe a forme typhoïde terminée par pneumonie cirrhose pigmentaire (foie roux) méconnue pendant la vie. - Absence de diabète, de paludisme et d'alcoolisme. — Pas de mélanodermie.

Foie.			
a. 6,57	= 6,78	Rate	450 gr.
b. 7		Foie	2.500 gr.

OBSERVATION VIII

M. LETULLE, *soc. médicale*, (1897).

Cancer primitif du foie compliqué de cirrhose pigmentaire généralisée à la totalité de la glande hépatique.

Analyse de deux fragments de foie, ne comprenant pas trace de néoplasme cancéreux donne :

Foie : 10,00

OBSERVATION IX

M. LETULLE.

Alcoolisme chronique. — Dilatation chronique du cœur. — Cirrhose hépatique hypertrophique reconnue pigmentaire seulement à l'autopsie. — Cyanose chronique, asystolie. — Absence de diabète.

Foie	9,6	
Cœur	3,12	F = 3,170 gr.
Langue	0,05	R = 3,158 gr.
Rate	2,00	
Rein	0,22	
Tut.grêle	0,685	
Cerveau	0,04	

OBSERVATION X

M. LETULLE, (février 1897).

Alcoolisme chronique. — Pneumonie du lobe supérieur gau-

che. — Mort. — Cirrhose pigmentaire et graisseuse. — Pigmentation.

$$F = 6,40$$

OBSERVATION XI

M. BRAULT, (octobre 1896).

Diabète. — Tuberculose pulmonaire. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire avec infiltration du foie, du cœur, des ganglions

$$\text{Foie} = 2600 \text{ gr.}$$

$$\text{Rate} = 2800 \text{ gr.}$$

$$F = 4,50$$

$$\text{Cœur} = 0,68$$

OBSERVATION XII

M. MARIE, *société médicale*, (1895).

$$\text{Foie} = 11,3$$

$$\text{Rate} = 4,2$$

$$\text{Glande parotide} = 1,5$$

OBSERVATION XIII

M. LAPICQUE et AUSCHER. *Archives de physiol.* 1895.

$$\text{Foie} = 10,6$$

$$\text{Rate} = 4$$

$$\text{Pancreas} = 1,1$$

En résumant les observations précédentes, nous obtenons le tableau suivant, tableau qui nous permet de suite de constater la richesse ferrique, beaucoup plus grande dans le foie que dans la rate.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Foie	10,40	6,78	10	9,6	6,4	4,5	11,3	10,6
Rate	1,69	?	?	2			4,2	4

CHAPITRE II

THÉORIES CLINIQUES

Ces notions étant acquises sur la composition et la localisation de la rubigine dans la cirrhose pigmentaire, le mécanisme de la formation de ce pigment, la pathogénie, en un mot de cette cirrhose pouvait par suite reposer sur des faits connus.

Mais avant de nous occuper de l'étude expérimentale de cette question, voyons rapidement ce qui a été fait jusqu'alors :

Dès 1876, en Allemagne, Quincke s'occupe de cette formation pigmentaire. Il recherche le fer hépatique dans deux affections, l'anémie, et surtout l'anémie pernicieuse d'une part; le diabète d'autre part.

Dans le premier cas, il rattache le dépôt ferrique à une hémolyse excessive; dans le deuxième cas, il admet un trouble dans la fonction hématopoïétique du foie avec rétention de fer dans cet organe.

En France, tous les auteurs qui ont écrit sur la cirrhose pigmentaire, ont donné une théorie pathogénique.

Tous d'ailleurs se sont placés à l'un de ces deux points de vue :

— Le fer provient-il d'une destruction de l'hémoglobine intra-cellulaire?

— Le fer provient-il d'une destruction de l'hémoglobine intra-vasculaire ?

Citons rapidement les opinions du premier groupe

Pour MM. Hanot et Chauffard : La cellule hépatique subit un trouble évolutif dans sa fonction chromatogénique, et devient le siège d'une dysgénèse pigmentaire. Ce serait dans le foie que naîtrait de pigment pathologique ; ce serait du foie qu'il partirait pour diffuser par voie embolique dans l'organisme entier.

M. Letulle (1) tâche d'expliquer la pigmentation qu'il a trouvée dans les fibres musculaires cardiaques.

Il croit qu'il est logique d'accepter que l'hémoglobine musculaire subit une dégénérescence pigmentaire *in situ*, absolument identique à la dégénérescence pigmentaire de l'hémoglobine hépatique. Il se base sur les lésions histologiques suivantes que nous prenons dans une de ces autopsies :

L'examen histologique du cœur nous dit-il, montre en effet la dégénérescence pigmentaire externe des cellules musculaires, des blocs pigmentaires dans les espaces conjonctifs interfasciculaires. « Ces blocs proviennent-ils d'embolies actuelles ? L'examen minutieux des coupes nous permet de conclure que le plus grand nombre, sinon la totalité des amas pigmentaires

(1) M. Letulle. *Soc. méd.* déc. 1885.

interfasciculaires sont d'origine musculaire. Là, en effet, aussi bien que dans le foie, mais sans sclérose cardiaque concomitante, un nombre considérable de cellules musculaires, ont été surchargées de pigment jaune brun. A un moment donné que l'on peut observer facilement sur certains faisceaux, le protoplasma central de l'élément se distend outre mesure, surchargé qu'il est par les dépôts successifs de granulations pigmentaires ; la coque musculaire amincie qui le recouvre éclate ; peut être même le ciment intercellulaire (dont la nutrition est intimement unie au bon fonctionnement des cellules qu'il rattache bout à bout) se désagrège-t-il, effectuant la segmentation des faisceaux musculaires primitifs, selon les raies de Eberth. Ainsi s'ouvrirait la porte aux agrégats pigmentaires qui touchent dans les espaces lymphatiques. Toujours est-il qu'on peut rencontrer sans peine des amas interfasciculaires, se continuant directement avec le centre des cellules musculaires éventrées. Nous concluons donc, que la cellule musculaire cardiaque a subi les conséquences d'une dégénérescence pigmentaire, due sans doute, aux altérations morbides progressives, éprouvées par son hémoglobine de constitution.

M. Gonzalez-Hernandez : admet préalablement la dissolution de l'hémoglobine et son extravasation dans les cellules de la rate, de la moëlle osseuse et des reins,

MM. Rendu et Massary : se basant comme M. Letulle sur la pigmentation des fibres musculaires cardiaques, et sur la non pigmentation des fibres musculaires quelconques, dont l'activité est beaucoup moindre, formulent la loi d'anatomie-pathologique suivante :

Les éléments qui se pigmentent le plus sont ceux dont les échanges sont au maximum.

M. Hayem combat la pigmentation par destruction globulaire en se basant sur les deux faits suivants.

La chlorose et l'hémoglobinurie paroxytique qui comportent une destruction globulaire extrême n'entraînent pas de pigmentation anormale.

Le diabète, au contraire ou l'anémie, est relativement peu accentuée produirait la pigmentation.

Parmi les défenseurs de la théorie de la formation pigmentaire dans les voies circulatoires :

— Quinke. A la suite de formation de pigment par injections sanguines : pense que les globules en excès ayant atteint le terme de leur vitalité ont été saisis dans le sang par les leucocytes et transportés dans les organes où s'accumulent les poussières inorganiques, rate, moelle, capillaire du foie.

— MM. Kelsch et Kiener admettent deux pigments ; l'un pigment mélanémique spécifique de l'intoxication paludéenne de composition chimique inconnue, l'autre banal, résultant de la destruction globulaire.

Ces auteurs se demandent si les cellules glandulaires ne posséderaient pas la propriété que certains observateurs ont attribué aux leucocytes, celle de saisir les

globules rouges extravasés et de les incorporer dans leur protoplasma.

Après avoir soutenu cette théorie ils la repoussent en admettant que la substance d'où provient le pigment, hémoglobine ou un de ses dérivés, était elle-même diffusée à l'état liquide dans le protoplasma de la cellule.

— « Dans la fièvre intermittente chronique avec cachexie, disent Cornil et Ranvier, lorsque la rate, tuméfiée et indurée est atteinte de splénite interstitielle, lorsque les globules blancs contenus dans les lacunes du tissu splénique se chargent de granulations pigmentaires noires, le sang de la veine porte contient une grande quantité de ces mêmes cellules pigmentées. La paroi des petites veines portales interlobulaires ne tarde pas à présenter aussi du pigment noir dans les éléments cellulaires et des cellules lymphatiques pigmentées sortent des vaisseaux et s'infiltrant dans le tissu conjonctif qui entoure les tissus interlobulaires. On a ainsi transport par les veines portes des leucocytes imprégnés de pigment noir, diapédèse de ces cellules dans le tissu conjonctif périportal, épaissement du tissu conjonctif et en même temps pigmentation noire des cellules hépatiques,

— MM. Janselme et Papillon soutiennent la théorie intra-vasculaire de la destruction globulaire en se basant sur l'accumulation du pigment dans les petits vaisseaux du parenchyme, soit à l'état de liberté, soit

inclus dans les leucocytes de l'endothélium des capillaires.

De plus ayant montré que la quantité du fer contenu dans le foie peut aller jusqu'à cinq fois la totalité du fer contenu dans le sang d'un homme normal, MM. Janselme et Papillon en concluent que cette quantité de pigment est trop considérable pour être produite par le foie.

Nous arrêterons là l'énumération des théories émises sur la pathogénie de la cirrhose pigmentaire. Malgré la valeur des Maîtres qui ont si habilement échafaudé ces théories pathogéniques, nous sommes obligés de constater le peu de faits expérimentaux qui ont été apportés pour la défense de ces opinions.

CHAPITRE III

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que toutes les opinions émises étaient entièrement théoriques. On ne peut même pas dire qu'elles sont des hypothèses partant d'une base établie. Nous n'y trouvons aucun fait, soit expérimental, soit clinique, pouvant jeter une lumière sur le mécanisme de la formation du pigment.

Au contraire MM. Auscher et Lapique (1) ont obtenu expérimentalement la reproduction du même pigment dans des conditions bien définies. — Ces conditions sont-elles d'ailleurs comparables aux cas cliniques, c'est ce que nous aurons à examiner.

Dans une première série d'expériences chez le chien, ces auteurs injectent du sang dans le tissu cellulaire de l'aisselle. Le chien est abattu après trois semaines de survie et les ganglions lymphatiques correspondants indiquent au microscope la présence très nette de rubigine ; d'une façon corrélatrice, l'analyse chimique y décèle une quantité anormale de fer.

(1) *Arch. physiologie*, 1896, p. 399. et n. 6. Doctorat des sciences de Lapique. — Paris, 1897, p. 129.

Dans une deuxième série d'expériences, MM. Auscher et Lapicque injectent du sang dans la cavité péritonéale. L'injection est faite d'une façon aseptique en reliant l'artère d'un chien par un tube de caoutchouc à un trocart enfoncé dans l'abdomen d'un second chien.

Les chiens soumis à l'expérience reçoivent de 15 à 50 gr. de sang par kilog. soit par une seule, soit par plusieurs injections. Tous ces chiens sont abattus après une survie variant de 2 à 4 mois 1/2. L'examen microscopique montre de la rubigine dans les dissociations du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, et de la moelle.

L'analyse montre dans ces organes des proportions de fer très nettement au-dessus de la normale et d'autant plus considérables que les granulations pigmentaires étaient plus abondantes.

Nous donnerons plus loin les chiffres quand nous aurons à interpréter les expériences. Nous donnent-elles, une cirrhose pigmentaire expérimentale ? Les auteurs n'ont publié jusqu'ici aucune indication sur l'examen histologique de leurs tissus démontrant ou non de la sclérose. Mais ces expériences donnent au moins un état de pigmentation des viscères, une sidérose, nous pourrions dire une rubiginose viscérale semblable à ce qui s'accuse dans les maladies en question, toute réserve étant faite sur l'état du tissu conjonctif.

Les conditions dans lesquelles a été obtenu cette

rubiginose expérimentale sont en somme comparable au cas clinique d'une rupture vasculaire produisant une hémاتome.

MM. Auscher et Lapique pensaient que ce mécanisme pouvait bien être celui qui intervenait en fait dans la production de la cirrhose pigmentaire. A tout le moins, disent-ils, c'est jusqu'ici le seul processus suivant lequel on soit sûr qu'il se fait de la rubigine (1).

En collaboration avec M. Guillemonat, M. Lapique est revenu sur cette pathogénie de la rubiginose par une voie toute différente ; les cas étiquetés cirrhose pigmentaire, comme ceux que nous avons rapportés plus haut, comportent toujours une augmentation de pigment énorme, suffisante pour modifier l'aspect microscopique des organes, et inviter par là à la recherche du pigment ; on pouvait supposer à bon droit qu'entre ces cas extrêmes et l'état normal doivent exister relativement un grand nombre de cas intermédiaires qui passent inaperçus ; et en effet, en pratiquant systématiquement la recherche de la rubigine sur les pièces de 52 autopsies quelconques, MM. Guillemonat et Lapique ont trouvé six fois de la rubigine.

Voici ces cas avec leur teneur en fer dans le foie et dans la rate.

(1) Soc. méd. des Hôpitaux, avril 1897.

Sexe.	Age.	Cause.	Fer foie.	Fer rate.
H	65	Urémie	0,84	1,42
H	36	Plaie pénétr. abdomen	0,96	1,71
H	30	Tuberculose pulmonaire	0,15	1,06
H	27	id	0,23	1,71
F	28	id	0,15	1,06
F	49	Sarcome bénin	0,20	1,52

Rien dans l'aspect des pièces avant l'analyse chimique et la recherche de la rubigine ne manifestait la présence du pigment ; aucun n'aurait reçu de personne la qualification de cirrhose pigmentaire ; ici non plus nous ne trouvons pas d'indication sur l'état scléreux du foie ; par la présence du pigment et la proportion de fer, ces cas s'éloignent [manifestement] des autres autopsies examinées par les auteurs et c'est bien en somme en moindre degré seulement cette rubiginose qui est le caractère fondamental de la maladie en question.

Or, qu'y a-t-il de commun entre ces cas : tuberculoses, un mal de Bright, et un ostéo sarcome, (sans parler de la plaie pénétrante de l'abdomen qui entre entièrement dans l'hypothèse des auteurs) ? Une seule chose peut-être, outre leur chronicité, la tendance aux ruptures vasculaires.

D'autre part, en collaboration, avec M. Charrin, MM. Guillemonat et Lapique ont recherché si des injections de toxines microbiennes par petites doses répétées de façon à produire lentement chez des animaux l'état cachectique des affections chroniques

aboutiraient à la formation de rubigine. Ils ont obtenu un résultat positif dans la moitié seulement de leurs sujets, bien que tous fussent arrivés à un degré de cachexie et d'anémie comparable. Les auteurs voient dans cette insconstance du résultat, une nouvelle raison d'admettre comme mécanisme, la rupture vasculaire, les toxines produisant, on le sait, une prédisposition à ces ruptures, mais celles-ci pouvant ou non se produire selon les circonstances. A noter que la rubigine a été trouvée exclusivement dans la rate.

En résumé, les recherches expérimentales qui précèdent tendaient à ramener la pathogénie de la cirrhose pigmentaire aux hémorrhagies internes ; il convient de noter toutefois que MM. Auscher et Lapicque n'ont jamais soutenu cette pathogénie comme exclusive et qu'ils ont toujours fait leur réserve en donnant cette théorie comme une première approximation.

En effet, nous avons vu que l'état du foie en dehors de la constatation du pigment, et de la proportion du fer, n'a pas été étudié histologiquement de façon à pouvoir dire si la lésion est ou non identique à celle de la cirrhose pigmentaire. Et pour nous en tenir sur ce terrain chimique qui est le nôtre, la proportion de fer et de pigment est loin d'atteindre celle de cas classiques de cirrhose pigmentaire.

Voici les chiffres que donnent les dosages et du foie et de la rate des chiens, injectés par MM. Auscher et Lapicque.

N ^o .	Quantité injectée.	Suivie.	Fer foie.	Fer rate.
VI.	15 gr.	2 mois.	0,21	0,83
I.	25 gr.	4 mois 1/2.	0,14	0,92
V.	30 gr.	3 mois.	0,16	1,03
III.	42 gr.	3 mois.	0,44	2,02
C.	50 gr.	3 mois 1/2.	0,82	3,40

Il n'y a pas seulement une différence de quantité entre les résultats des analyses des cas cliniques que nous avons rapportés plus haut (page 19).

En effet, M. Lapique fait remarquer que lorsqu'il y a peu de sang injecté, l'augmentation du fer porte seulement sur la rate, et que ce n'est qu'à partir d'une certaine limite que la teneur du foie est influencée. Le fer de la rate restant pour les chiffres les plus élevés de ce tableau, c'est-à-dire ceux du chien C, bien au-dessus du fer de foie, on arrive alors à la question suivante qui ne peut être tranchée que par l'expérience :

« Des expériences dans lesquelles on répéterait les injections péritonéales de façon à ouvrir à une quantité considérable, finiraient-elles par produire dans le foie une accumulation de fer, de l'ordre de ces chiffres pathologiques de plusieurs grammes par kilog, jusqu'à 10 et 12 pour mille du poids frais, qui ont été observés ? Il faut remarquer que dans ces cas, la rate est moins riche que le foie, 3 à 4 pour mille. Il est concevable que la rate ait une limite de saturation, au-delà de laquelle le foie peut encore emmagasiner du fer, le mécanisme étant le même, pourtant que dans les expériences ci-dessus, où, cette limite n'étant pas

atteinte, la rate s'est toujours montrée plus riche que le foie.

M. Lapique s'étant posé la question, dans ces termes mêmes (1), a fait une première expérience pour y répondre.

L'expérience a donné les résultats suivants :

EXPÉRIENCE M.

Un chien d'âge moyen, pesant 7 kgr. 8, reçoit par injection péritonéale aseptique.

8 décembre	200 gr.	de sang.
13 —	240 gr.	—
6 janvier	450 gr.	—
22 —	200 gr.	—
6 février	200 gr.	—

En tout 960 gr. de sang dans une intervalle de deux mois. Il s'est continuellement bien porté, quand il est sacrifié le 1^{er} juin.

A l'autopsie, tous les organes sont d'aspect normal, sauf les ganglions abdominaux qui sont marbrés d'ocre. Au microscope sur des dissociations du tissu frais, le foie présente de la rubigine en abondance ; la rate en est absolument criblée.

Poids du foie, 217 gr. Poids de la rate, 19 gr. 2

Le dosage du fer donne les chiffres suivants :

Foie, fer total	— 2 dosages,	1,00 et 0,89
Rate, fer total	— 2 —	6,29 et 6,49

Ce résultat va manifestement en sens contraire de l'hypothèse.

Il fallait donc, si toutefois cette expérience était

(1) Th. Doctorat es sciences. Page 143.

confirmée par d'autres analogues, chercher d'un autre côté la production d'un pigment de la cirrhose pigmentaire.

Il existe dans la science divers travaux qui ont montré sous l'influence de poisons spécialement toxiques pour le globule rouge la production dans l'organisme animal de pigments ferrugineux mal définis par les observateurs et qui pourraient bien en fin de compte être de la rubigine. C'est ainsi que Minkowski et Naunyn (1) dans leurs célèbres recherches sur l'origine hématique du pigment biliaire, ont vu que les globules rouges altérés par l'hydrogène arsénié sont détruits par le foie et que cet organe se charge de *granulations ferrugineuses couleur de rouille* en même temps qu'apparaît une polycholie excessive.

C'est ainsi que MM. Engel et Kiener ont constaté chez le chien sous l'influence de la toluilendiamine le dépôt dans un grand nombre d'organes d'un pigment ferrugineux, tantôt diffus et même révélé seulement par l'action de l'hydrogène sulfuré, tantôt rassemblé en gouttelettes jaunâtres.

D'autre part, M. Lapique a reconnu que lorsque de l'hémoglobine devient libre dans le plasma sanguin, la plus grande partie de cette hémoglobine est détruite par le foie qui en fixe le fer.

Il était donc indiqué de chercher si on n'obtiendrait pas en étudiant l'action de l'un quelconque de ces poi-

(1) Arch. f. exp. Pathol. t. XXI. 1886.

sons hématiques, comparativement avec les résultats des injections de sang dans les séreuses, des accumulations de rubigine, dont la localisation serait mieux en rapport avec les localisations observées dans la cirrhose pigmentaire.

C'est le travail que j'ai entrepris sous les conseils de M. Lopicque et qui fait l'objet de cette thèse.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE III

RUBIGINE PAR HÉMORRHAGIES INTERNES

Le premier point à vérifier selon l'ordre logique a été le résultat de ces expériences dans lesquelles on injecte dans le péritoine des quantités de sang répétées, de façon à avoir finalement une quantité considérable de rubigine dans les organes.

En effet, l'expérience de M. Lapicque que nous avons relatée plus haut (page 32) et qui a soulevé des doutes dans l'esprit de cet auteur sur la possibilité d'obtenir par injections péritonéales accumulées, une rubiginose comparable exactement à celle de la cirrhose pigmentaire. Cette expérience est unique. Et en biologie, une expérience isolée ne peut faire preuve de quoi que ce soit. Nous avons donc commencé par instituer des expériences calquées sur celles-là. Seulement comme ces expériences demandent un temps

très long, nous avons dans l'intervalle effectué nos autres recherches et en fait ce sont ces expériences d'accumulation, les premières commencées dont nous avons eu le résultat en dernier lieu.

Ces résultats ne sont pas numériquement ce que nous attendions, sans toutefois qu'elles puissent apporter un argument à la théorie qui ferait dans notre maladie dériver le pigment d'une série d'hémorrhagies internes.

Nous n'aurons aucun parti à tirer de ces résultats pour notre raisonnement ; voici toutefois le résultat des expériences en temps que simple fait (voir à la fin protocole des expériences 1 et 2).

No.	Poid.	Reçoit.	Fer foi.	Fer rate.
I.	8 kil. 300	89 gr. par kil.	0,36	1,84
II	5 kil.	129 gr.	0,91	2,23

Nous avons obtenu une rubiginose manifeste dans laquelle étaient intéressés tous les organes habituels. Mais l'intensité de cette surcharge pigmentaire mesurée par la teneur en fer des organes n'atteint pas des chiffres comparables à ceux des expériences de Lapique, eu égard aux quantités de sang injectées. Lapique a obtenu en effet, une gradation régulière, suivant le poids de l'animal. (Nous avons donné cette série page 31) et les chiffres de l'expérience (page 32) prennent très régulièrement place à la suite.

Les nôtres ne peuvent pas s'intercaler régulièrement dans la série ; les résultats de notre expérience 1, la

placerait tant pour le foie que pour la rate, entre la troisième et la quatrième de M. Lapique, tandis que d'après le poids de sang injecté par kil., d'animal, elle devrait prendre rang au-delà de la cinquième.

Dans notre expérience II, la quantité de sang injectée par kil. a été à quelques grammes près, la même que celle de l'expérience M. La proposition de fer dans le foie est sensiblement la même dans les deux expériences, mais la proposition dans la rate est beaucoup plus faible dans notre expérience que dans celle de M. Lapique, 2,23 au lieu de 6,35.

Il est vrai que les poids des organes ne sont pas dans le rapport où on devrait les trouver, étant donnés les poids des animaux ; nous avons une rate plus grosse, pour un chien plus petit, mais la correction consistant à rétablir les proportions nous donnerait encore moitié moins de fer splénique dans notre expérience.

D'une façon générale nous avons donc trouvé moins de fer que M. Lapique.

Quelle est la raison de cette différence ? Elle nous échappe ; la seule différence qu'on puisse saisir dans nos conditions expérimentales, c'est la durée de la survie ; nos deux chiens ont été conservé respectivement 25 et 27 jours ; ceux de M. Lapique plusieurs mois.

Pour ce qui est du rapport entre le fer du foie, et le fer de la rate, notre expérience I nous donne la même valeur, sensiblement la même que celle des expériences de M. Lapique.

Dans notre expérience II, le foie contient relativement beaucoup plus de fer, mais néanmoins la rate reste toujours plus riche que le foie, environ deux fois et demi.

Il est intéressant de considérer ce rapport moyen.

En additionnant nos expériences avec celles de M. Lapicque, nous obtenons pour un total de huit animaux le rapport :

$$\frac{\text{Fer de la rate}}{\text{Fer du foie}} = 4,65.$$

C'est sensiblement le rapport que donnerait les chiens normaux ; la rubiginose qui se produit à la suite des injections de sang maintient donc ce rapport constant en élevant les proportions dans les deux organes.

Chez l'homme, ce rapport à l'état de santé est donné par un nombre trop petit d'observations pour qu'il puisse être considéré comme connu. Mais en tous cas la rate contient plus de fer que le foie. Chez les sujets morts d'affections diverses autres que la cirrhose pigmentaire, il y a aussi plus de fer dans la rate que dans le foie, en moyenne de trois à quatre fois.

On doit donc admettre qu'il intervient un mécanisme différent de celui des expériences précédentes lorsque nous trouvons dans la cirrhose pigmentaire le rapport inverse, c'est-à-dire deux à trois fois plus de fer dans le foie que dans la rate.

D'ailleurs ce mécanisme est-il réellement celui des hémorrhagies internes. Non, puisque dans le cas de

rupture d'un vaisseau dans l'intérieur de l'organisme, il y a bien comme dans nos expériences une quantité plus ou moins grande de sang épanché dans le tissu cellulaire ou dans une séreuse, mais il y a en même temps soustraction à la masse sanguine circulante d'une quantité exactement égale.

En somme, pour avoir des expériences comparables à ce cas là, il faudrait en même temps qu'on fait l'injection péritonéale, pratiquer une saignée du même poids et cette saignée ne doit pas être sans influence sur la formation consécutive du pigment. Nous savons en effet que même lorsque la rubigine constituée en temps que telle, des saignées répétées le font disparaître (1).

Pourtant, les hémorrhagies internes produisent bien certainement de la rubigine ; indépendamment des faits observés par MM. GUILLEMONAT et LAPICQUE, la démonstration directe a été donnée par KUNCKEL (2) qui a obtenu chez le lapin par des artériotomies sous-cutanées une certaine quantité de pigment ferrugineux qui ne peut-être autre que de la rubigine.

Nous avons institué une expérience qui réalisé exactement les conditions de l'hémorrhagie interne.

Le dispositif était le suivant :

On découvre sur un chien l'artère fémorale, on lie cette artère et on introduit dans le bout central une canule à mandrin de

(1) Voir M. Lapicque, p. 139. Th. Doctorat es sciences.

(2) *Zeitsch. f. physiol. Chemie* (1881). Tome V et suivants.

Claude Bernard. L'animal est préparé en somme comme le transfuseur des expériences précédentes.

Mais c'est lui-même qui sert de transfusé, et c'est dans son propre péritoine qu'on fait écouler le sang au moyen d'un tube de caoutchouc relié à un trocart. Seulement, il est évident avec ce dispositif, que le procédé de la balance qui nous a fourni des indications si nettes ne peut pas être appliqué ni dans l'expérience, ni même après et nous nous sommes rendus compte de la quasi impossibilité de savoir si il passait même une goutte de sang, à plus forte raison d'apprécier la quantité qui a ainsi passé de l'artère dans le péritoine.

Nous n'avons donc fait qu'une expérience de cette nature (voir l'Expérience III) ; en voici les résultats :

EXPÉRIENCE III

N°	Poids	Quantité de sang transfusée	Fer foie	Fer rate
III	40 kil.	100 cc. (environ)	0,17	1,08

Il y a donc eu un peu de rubigine produite, mais nous ne pouvons pas mettre la quantité produite en rapport avec le volume de l'hémorrhagie que nous ignorons.

Nous avons alors institué nos expériences au moyen d'une transfusion péritonéale de grandeur mesurée par la balance et d'une saignée équivalente ou à peu près et effectuée presque en même temps. Pour économiser et le travail et les animaux, nous avons disposé deux expériences parallèles réalisant une transfusion croisée, c'est-à-dire que deux chiens de poids

sensiblement équivalents deviennent l'un par rapport à l'autre successivement transfuseur et transfusé, (expérience V et VI).

Nous ajoutons à ces deux expériences, une expérience isolée dans laquelle le chien après avoir reçu une injection péritonéale, a subi une saignée un peu moindre par suite de circonstances accidentelles (Expérience IV).

Voici les résultats des expériences :

	Poids	Reçoit	Donne	Fer foie	Fer rate
Chien IV	5 kil.	220 gr.	100 gr.	0,18	1,78
— V	12 —	720 —	795 —	0,20	0,68
— VI	13 —	765 —	750 —	0,17	0,60

Remarquons que dans chaque expérience, il est resté une dizaine de grammes de sang dans le tube en caoutchouc qu'on doit ajouter au sang perdu par l'animal.

Cette première expérience est en somme intermédiaire aux transfusions simples et aux transfusions croisées et ne laisse pas d'être instructive. En effet si on ne tient compte que de la quantité injectée, le sujet a reçu 11 gr. par kilogr. ; dans les expériences de M. LAPICQUE nous trouvons un chien qui a reçu une quantité de sang presque égale soit 42 gr. par kilog. (le chien III). La proportion de fer qui a été trouvée chez ce dernier chien : dans le foie 0,44, dans la rate 2,02.

Notre chien a des proportions de fer dans ses or-

ganes inférieures à celles-ci — et, fait intéressant, la plus grosse différence est pour le foie.

La saignée concomitante à la transfusion même inférieure quantitativement à cette transfusion, a donc pour effet de nous écarter encore de ce qu'on trouve dans la cirrhose pigmentaire et lorsque la saignée est à peu de chose près équivalente à la transfusion comme dans nos deux expériences dans la transfusion croisée, on constate bien un peu de rubigine, mais la proportion de fer des organes, malgré une opération trois fois répétée, ne subit aucune variation appréciable. Les proportions de fer constatées dans les expériences, c'est-à-dire 0,17 et 0,20 pour le foie, 0,60 à 0,68 pour la rate, rentrent en effet dans la série des chiffres normaux.

Les expériences par lesquelles nous avons voulu nous rapprocher autant que possible des conditions de l'hémorrhagie interne, nous ont donc donné un résultat presque entièrement négatif, bien que la quantité de sang qui a été mise en œuvre par ces expériences soit égale à peu près aux trois quarts de la totalité du sujet. Il y a évidemment une petite cause d'erreur dans le fait que chaque opération entraîne une légère perte de sang, mais cette cause ne paraît pas influencer d'une façon sensible sur les résultats, puisque le bilan définitif des échanges de sang étant de signe contraire chez nos deux chiens, celui qui a un déficit à ce point de vue, contient dans ses organes un peu plus de fer que celui qui est en bénéfice.

De toute façon, il paraît impossible par une opération de ce genre répétée un aussi grand nombre de fois qu'on voudra, d'arriver à quelque chose qui ressemble, même de loin, à la cirrhose pigmentaire.

CHAPITRE V

RUBIGINE PAR TOLUILENDIAMINE

Avant que d'exposer nos propres recherches, sur l'action de la toluilendiaminie, prise comme type des poisons globulaires, nous aurions à rapporter les travaux des auteurs sur ce même sujet. Il y a là une littérature abondante, mais ce n'est pas l'histoire des poisons globulaires que nous avons entreprise, c'est l'étude de leurs rapports avec la cirrhose pigmentaire considérée au point de vue particulier de la production et plus spécialement de la localisation du pigment ferrugineux.

A ce point de vue spécial, nous ne citerons qu'un travail dont le résultat rentre dans le champ de notre étude, c'est celui de MM. Engel et Kiener (1) qui ont donné des dosages de fer dans les organes de deux chiens soumis à l'intoxication par la toluilendiaminie, le premier a une intoxication aiguë durant 24 heures, le second, à une intoxication lente qui a duré 45 jours. Voici le résultat de leurs expériences : le chien II, est

(1) Engel et Kiener. Formation et élimination du pigment fan-
gueux, l'empoisonnement par la toluilendiamine. *Compte rendu*
(1887). Tome 105, page 465.

celui de l'intoxication aiguë, le chien III, est celui de l'intoxication lente; le chien I, est celui dont l'intoxication est donnée par les auteurs comme normale. Ces chiens étaient *jeunes*, sans que leur âge fut d'avantage précisé.

Leurs chiffres sont exprimés en milligrammes par dix grammes de substance humide. En les transcrivant, nous déplaçons la virgule d'un rang vers la gauche, exprimant ainsi des résultats en milligrammes par grammes de substance humide, suivant la notation que nous avons constamment employée dans ce travail.

	Foie.	Rate.	moëlle.	Reins.	Ganglions abdominaux.
I.	0,098	0,1617	—	0,98	—
II.	0,127	0,1862	0,382	0,41	—
III.	0,294	0,441	0,483	0,2794	0,387

Ces chiffres montrent une augmentation progressive de l'intoxication rapide et de l'intoxication chronique et sensiblement de même ordre dans le foie et dans la rate. Tous ces chiffres d'ailleurs sont bien peu élevés.

M. Lapique donne pour le chien normal 0,17 à 0,20 pour le foie et 0,30 à 0,80 pour la rate (1).

Le chien I, a pour son foie un chiffre qui se rapproche bien de la normale, mais la teneur de sa rate est très faible, et telle qu'on la trouve seulement chez les

(1) Th. Doct. ès sciences (1897), page 73 et 105.

animaux extrêmement jeunes. Était-ce le cas des sujets de MM. Engel et Kreiener?

En tous cas les chiffres mêmes du chien III, ne s'élèvent que fort peu au-dessus de la normale pour le foie, et pas du tout pour la rate.

Il nous est donc difficile de tirer partie de ces chiffres, et tout en admettant que MM. Engel et Kiener ont reconnu la façon dont varie en réalité le fer des organes dans l'intoxication par la toluilendiamine, (les valeurs relatives de leurs chiffres pour le foie d'une part, pour la rate de l'autre, étant comparables à ce que nous avons vu nous-mêmes), nous ne nous expliquons pas du tout la valeur absolue de ces chiffres.

Nos expériences ont été faites avec de l'ortho-toluilendiamine, ou du moins, avec une substance qui a été vendue pour telle.

Il nous intéressait peu en effet de savoir si il s'agit réellement d'un corps pur et bien défini, puisque ce n'est pas l'étude des effets physiologiques que nous avions en vue. Nous voulions seulement nous servir de la toluilendiamine comme d'un moyen d'altérer les globules rouges.

Nous n'avons donc fait aucune vérification du produit industriel qui nous a été livré, mais ce que nous avons observé, quant à sa solubilité d'une part, quant à son action toxique d'autre part, nous donne à penser que c'est bien en effet l'ortho-toluilendiamine que nous avons. Nous nous sommes servis tantôt d'une solution aqueuse de la base elle-même, au titre de

2 ‰, tantôt d'une solution au titre de 4 0/0 obtenu par l'addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

Ces solutions ont été administrées en solutions sous-cutanées.

Nous avons fait une première série d'expériences sur deux chiens parallèlement avec des doses de 0 gr. 03 par kilogramme. Nous cherchions une intoxication accentuée mais assez lente pour que les phénomènes de rubigine, si ils se produisaient pussent s'accumuler par la répétition de l'intoxication.

Les deux chiens soumis à cette recherche sont les chiens des expériences VII (Nadir) et VIII (Naval). (Voir protocoles, pages 68 et 73).

À la suite des deux premières injections, le mauvais état des chiens, abattement, manque d'appétit, nous fait cesser les injections quotidiennes ; nous avons alors espacé nos injections de manière à permettre à nos chiens de se rétablir entre chaque injection. C'est ainsi que dans le protocole des expériences VII et VIII nous voyions que des injections de 3 centigr. par kilog. de toliulendiamine sont faites à nos deux chiens, le 30 et 31 octobre, le 4 et 8 novembre.

Au cours de cette expérience, deux faits importants sont observés ; c'est d'une part, l'ictère des deux animaux, ictère se manifestant par la coloration de leurs conjonctives, de leur muqueuse et par la réaction de Gmêlin montrant une grande quantité de pigments biliaires dans leur urine.

Nous assistons donc à une destruction globulaire

manifeste, destruction qui redouble d'activité à chacune de nos injections de toliulendiamine.

La deuxième remarque nous est donnée et cela d'une façon absolument semblable chez nos deux chiens par la richesse en fer du sang de nos deux animaux.

Après les deux premières injections, nous voyons dans les deux expériences cette teneur descendre de son chiffre normal 0,44 et 0,48, passer par un minimum 0,33 et 0,35 pour reprendre sa valeur du début quatre jours après l'injection. Nous avons donc assisté à une véritable anémie, anémie que l'animal a réparée d'ailleurs avec une certaine rapidité.

Après la deuxième injection (4 nov.) le même phénomène [se reproduit, abaissement de la richesse en fer globulaire, 0,44 à 0,30 ; sous l'influence de la troisième injection, nos chiens n'ont pas le temps de réparer leurs désastres globulaires ; nous voyons l'abaissement du fer, prendre des proportions extrêmes, 0,22 chez le chien Nadir, 0,30 chez le chien Naval. Puis les chiens étant laissés en paix, le chiffre du fer reprend de nouveau sa marche ascensionnelle.

Ces faits nous ont beaucoup frappés, et dans notre IX^e expérience, nous avons cherché à éviter cette anémie consécutive à nos injections en employant des doses plus faibles de toliulendiamine. Nous reviendrons d'ailleurs sur ces faits après l'exposé de notre IX^e expérience.

Nos deux chiens Nadir et Naval sont sacrifiés le premier le 4 décembre 97, le second le 14 novembre 97

c'est-à-dire 20 jours avant son camarade Nadir.

Ce qui nous frappe à l'autopsie de nos deux animaux, c'est une coloration ictérique intense de leur péritoine et de tous leurs viscères. Le foie, surtout chez le chien Naval est brun très foncé.

L'examen microscopique nous montre deux faits extrêmement intéressants.

Examinons les pièces du chien Naval, le premier sacrifié, sept jours après sa dernière injection, vingt jours avant son compagnon Nadir.

Les dissociations de tissu, nous montre dans la moëlle des os, dans les ganglions mésentériques et dans la rate des grains de rubigine nettement formés. Au contraire, les examens du tissu hépatique n'en décèlent pas le moindre grain ; nous constatons simplement sur les préparations des tâches jaunâtres, qui traitée par le sulphydrate d'ammoniaque, prennent une coloration noire. Nous avons donc sous les yeux une pigmentation ferrugineuse qui n'est pas de la rubigine. Que peut-être ce pigment ?

Lapicque (1) dans sa thèse de Doctorat ès sciences, rapporte des constatations analogues, faites dans les ganglions lymphatiques à la suite d'injections de sang sous-cutanées. Là aussi il trouve, non pas de la rubigine, mais des tâches jaunâtres noircissant aussi par le sulphydrate. « On avait là, ajoute l'auteur, selon

(1) Thèse du Doctorat ès sciences, page 431.

toute vraisemblance, un stade intermédiaire, entre l'hémoglobine et la rubigine ».

Cette hypothèse nous paraît être très nettement confirmée par l'examen des pièces de notre chien Nadir, sacrifié dix-sept jours après Naval, 27 jours après la dernière injection.

Ici en effet, pas de rubigine dans la moëlle, à peine quelques grains dans les ganglions mésentériques ; dans la rate et le foie nous trouvons au contraire de la rubigine très nette, et point important, c'est le *foie qui en contient en extrême abondance*, alors que le foie du chien Naval ne montrait que des traînées jaunâtres sans apparence de rubigine.

Que s'est-il donc passé dans ces deux expériences ? Ceci selon toute vraisemblance.

Chez le chien le premier abattu, nous sommes tombés en pleine période de formation de rubigine hépatique ; comme nous le montre la *teneur* en fer extrême du foie 0,35, cet organe avait déjà emmagasiné les matériaux destinés à la formation de la rubigine, ce sont ces matériaux, stade intermédiaire entre l'hémoglobine et la rubigine, qui se sont présentés à notre examen, sous forme de traînées jaunâtres, noirissant par le sulfhydrale.

Chez le second chien, la rubigine est au contraire nettement formée dans le foie de l'animal, la *teneur* en fer, n'a pas beaucoup varié chez ces deux chiens, 0,35 et 0,42, mais les pigmentations jaunâtres sont arrivées à maturité, la rubigine, est créée.

Et alors que cette double expérience, nous faisait assister à la formation très nette de la rubigine, ne nous montrait-elle pas cette même rubigine formée dans la moëlle et les ganglions de notre premier chien, diminuant, disparaissant chez le second, reprise en quelque sorte par l'animal pour sa reconstitution globulaire.

Et, en rapprochant cette expérience de la constatation faite par Lapique à la suite d'injection sous-cutanée sanguine, ne pouvons-nous pas faire cette double déduction ?

1° A la suite d'injections sanguines, la rubigine paraît se former dans les organes lymphoïdes par des stades successifs.

2° A la suite d'injections de toluilendiamine, la rubigine paraît se former dans le tissu hépatique par une succession de stades semblables.

Un autre résultat intéressant, devait encore nous être donné par le dosage du fer de nos tissus hépatiques et spléniques.

Cette analyse nous donne comme moyenne de nos résultats :

Pour le chien Nadir : foie 0,42 rate 1,00.

Pour le chien Naval : foie 0,34 rate 0,94.

Contentons-nous de remarquer la forte teneur en fer du foie de nos deux animaux et la quantité relativement minime de fer contenue dans leur rate.

Nous reviendrons sur ces chiffres après avoir exposé notre neuvième expérience.

Dans cette expérience (voir protocole page 76), nous nous proposons d'amener la destruction globulaire par de petites doses répétées de toluilendiaminie.

Nous avons injecté presque quotidiennement à notre chien 1 centigramme par kilogramme de toluilendiaminie.

Cette expérience commencée le 19 novembre 1897, a pu être continuée jusqu'au 11 décembre 1897. A cette époque le chien, malade depuis trois à quatre jours meurt intoxiqué.

Comme dans nos deux expériences précédentes, nous avons constaté chez notre chien un ictère constant, indice d'une destruction globulaire qui a duré pendant les vingt-deux jours de traitement.

L'autre résultat intéressant nous a été donné par l'examen du sang de notre chien.

Nous avons répété cet examen tous les deux ou trois jours ; la teneur en fer a varié de 0,48 à 0,41.

Notre chien n'a donc jamais présenté d'anémie au cours de sa déglobulisation, et c'est ce caractère que nous notons pour le reprendre, quand nous aurons terminé l'examen de notre autopsie.

La mort naturelle de notre chien ne nous permet pas de faire le lavage par l'eau salée de ses organes, de telle sorte qu'il nous est difficile d'examiner comparativement la couleur de nos viscères. Leur aspect ictérique nous a néanmoins frappé à l'ouverture de l'abdomen.

C'est cette présence du sang qui nous a également

géné dans notre recherche de rubigine ; toutefois après traitement des tissus par la soude, nous avons pu constater la présence de ce pigment dans tous nos organes, rate, moelle, ganglions et foie.

C'était au dosage du fer qu'appartenait de trancher la question de la localisation de la rubigine. Cette analyse nous a donné les chiffres suivants comme moyenne de deux analyses de foie et de rate :

Fer du foie = 0,53.

Fer de la rate = 0,48.

Nous tenons à faire remarquer que n'ayant pu faire le lavage de nos organes par un liquide physiologique, nous avons dosé le fer de l'hémoglobine qui y était contenu et les chiffres que nous donnons plus haut sont les chiffres exacts de la teneur en fer du tissu.

Or, de toutes les analyses que nous avons faites jusqu'ici, c'est certes la plus caractéristique de ce fait de localisation pigmentaire dans le foie à la suite de destruction globulaire.

Nous reproduisons ici le tableaux conservant nos trois expériences la toluilendianime.

Expér.	Kil.	Quant. de toluil. injectée par kilogr.	Fer foie	Fer rate
VII.	9 kil.	12 cc. (4 injections)	0,42	1,00
VIII.	8 k. 400	12 (4 injections)	0,34	0,94
IX.	13 kil.	17 17 injections	0,54	0,48

Mais pour affirmer les résultats, n'est-il pas bon

de rappeler les teneurs en fer hépatique et splénique que nous avons constatées et obtenues.

1^o Dans le cas pathologique de cirrhose pigmentaire.

2^o Dans le cas d'hémorrhagie interne.

3^o Dans le cas d'injections sanguines.

4^o Dans le cas de destruction globulaire par injection de tolulëndiaminie.

1^o Dans les cas pathologiques, examinons le chiffre de fer splénique et hépatique que nous donnent les quatre observations page 19. Nous voyons en prenant la moyenne de ces résultats que la rate *contient environ trois fois moins de fer que le foie.*

2^o Dans les cas d'injections sanguines, nous avons déjà fait la moyenne des résultats obtenus par Lapicque et par nous, nous avons trouvé :

$$\text{Fer de la rate} = 4,65 \text{ fer foie}$$

3^o Reprenons les chiffres des expériences III, IV, V et VI dans lesquelles nos chiens se sont trouvés dans des conditions d'hémorrhagies internes.

Nous avons déjà constaté la non surcharge en fer de leur foie et de leur rate. Outre le résultat négatif de cette expérience, nous voyons que :

$$\text{Le fer de la rate} = 5,75 \text{ fer du foie.}$$

4^o Faisons enfin la moyenne de nos teneurs en fer obtenue dans le foie et la rate de nos animaux traité par la tolulëndiamine.

Nous voyons :

Fer de rate = 1,86 fer du foie.

Certes, les résultats obtenus, ne nous donnent pas dans le foie le chiffre colossal de fer que nous trouvons dans la cirrhose pigmentaire.

Mais alors que tous les procédés par injection sanguines nous ont donné des localisations spléniques de rubigine ne peut-on espérer en poussant plus loin nos expériences obtenir ces localisations hépatiques extrêmes. En tous cas, la tendance à ce but est manifeste chez nos chiens intoxiqués par la toluidendiamine, et si nous en rapprochons notre observation de formation de rubigine dans le foie, ne peut-on en déduire en l'opposant à la formation de rubigine dans les organes lymphoïdes, constatée par Lopicque à la suite d'injections sanguines, sinon un double processus hématolytique, du moins un processus de pigmentation pathologique dans le foie à la suite d'injection de poisons destructeurs des globules sanguins.

Il est un dernier point que nos expériences permettent de trancher.

C'est en effet aux tissus que M. Hayem accorde la formation et le dépôt de pigment ocre. La déglobulation ne paraît pas suffire, dit-il, à expliquer cette précipitation. La chlorose, l'hémoglobinurie paroxystique, maladies déglobulisantes extrêmes ne donnent pas de pigments; le diabète au contraire, où l'anémie est relativement peu accentuée donne du pigment.

Or, si nous mettons en présence de ces arguments nos deux séries expériences (VII, VIII et IX) qu'y trouvons-nous? Dans les deux cas, pigmentation et teneur ferrique extrême des organes examinés; dans la première série, anémie consécutive à la destruction globulaire; dans la seconde pas d'anémie, et c'est justement cette seconde série qui nous donne le taux le plus élevé en fer. Que conclure de ces résultats, sinon qu'une destruction globulaire, *si intense qu'elle soit comme résultat, peut-être masquée complètement par la reconstitution correspondante des éléments sanguins*, et cela d'autant plus que nous aurons affaire à une destruction lente, se rapprochant de celle de notre expérience, ce qui est le cas d'une maladie chronique comme le diabète.

Et de cette constatation et encore plus de la tendance à la formation et la localisation de la rubigine dans le foie à la suite de nos injections de teluilediamine nous déduisons cette conclusion :

La pathogénie de la cirrhose pigmentaire paraît en conséquence devoir être rapportée à une hémolyse intra-vasculaire exagérée sous l'influence d'une cause encore complètement inconnue, mais vraisemblablement du genre d'une intoxication globulaire.

DOCUMENTS EXPÉRIMENTAUX.

Au cours de nos expériences il est deux manipulations que nous avons dû faire fréquemment.

- 1° *Le dosage du fer contenu dans le sang de nos chiens ;*
- 2° *le dosage du fer d'un tissu*

Pour ne pas nous répéter et surcharger le protocole de nos expériences, nous croyons devoir rappeler succinctement notre manuel opératoire, renvoyant pour de plus amples détails à la thèse de Lapicque (1).

1° *Dosage du fer dans le sang par la colorimétrie.* — Ce dosage est basé sur ce que le rapport entre la puissance colorimétrique d'un sang et sa teneur en fer est constante. On rapporte la puissance colorante du sang examiné à un étalon, un disque devenu coloré qui a été titré en fer par un seul dosage correct.

Soit e l'épaisseur sous laquelle une dilution de sang au cinquième, présente la nuance de l'étalon ; soit f la quantité de fer contenue dans 1 gr. de ce même sang on a $ef = e'e' = M = \underline{\underline{24}}$ pour l'étalon que nous avons employé.

Si un autre sang appartenant à la même espèce animale dilué également au cinquième donne au colorimètre l'épaisseur e' on pourra tout de suite déduire la quantité de fer f' contenue dans un gramme de ce sang au moyen de la relation très simple

$$f' = \frac{M}{e'}$$

Nous avons employé le colorimètre de Laurent. Une prise de

(1) Lapicque, 1877. Th. de Doct. et science. (Chapitre II).

sang de un dixième de cmc est faite à l'oreille d'un chien et ce sang est étendu dans de l'eau distillée additionnée d'une goutte d'ammoniaque. On étend la solution à cinq cmc de manière à opérer sur une dilution de sang à un cinquantième.

Dans un des godets du colorimètre on place l'étalon ; dans l'autre une solution quelconque d'hémoglobine (quelques gouttes de sang étendues d'eau avec une trace d'ammoniaque), on établit l'égalité de teinte, on retire l'étalon, on le remplace par la solution à titrer et on établit l'égalité de teinte en faisant varier l'épaisseur de cette dernière seule : l'épaisseur lue correspond sûrement à l'étalon, car nous avons opéré par un procédé semblable à celui de la double pesée.

Les épaisseurs colorimétriques du sang dilué au cinquantième sont exprimées en *dixième de millimètres* et le fer en *centième de milligrammes par gramme*,

*Dosage du fer dans la matière organique par le procédé
colorimétrique.*

1° Le fer d'un tissu doit être dosé indépendamment du fer du sang, contenu dans les capillaires et les veines. Nous avons donc, toutes les fois que nous avons pu, enlevé mécaniquement tout le sang des vaisseaux ; aussitôt après la mort, l'animal étant saigné, on ouvre l'abdomen, on isole la veine porte, on y introduit une canule de grosseur appropriée, la pointe tournée vers le foie, et on fait passer par cette canule, sous une pression de 10 à 30 cm. d'eau, un volume suffisant d'eau salée à 7 ‰, environ 4 à 5 litres pour un chien de 15 kilog. On a préalablement sectionné le cou de l'animal afin de permettre le libre écoulement du sang et du liquide physiologique.

La deuxième partie de l'opération comprend la destruction de la matière organique.

2° On prend une certaine quantité de ce tissu, autant que

que possible un poids de substance paraissant contenir environ 1 milligr. de fer. Ce poids connu de substance est introduit dans un ballon en verre de Bohême de 100 à 150 c.c. de capacité, et on y ajoute de l'acide sulfurique pur, exempt de fer (à peu près 1 c.c. par gr. de tissu à détruire).

On chauffe jusqu'à dissolution d'abord, puis jusqu'à amener l'acide sulfurique à une température voisine de son point d'ébullition. On y ajoute ensuite de l'acide azotique pur, exempt de fer, par petites portions jusqu'à ce que le liquide, de noirâtre qu'il était, présente une teinte jaune verdâtre très claire.

La solution étant refroidie, on y ajoute une vingtaine de centimètres cubes d'eau distillée et on chauffe à l'ébullition jusqu'à ce que toute la poudre cristalline qui se trouvait dans le fond du ballon, soit dissoute.

La liqueur est prête pour le colorimètre.

3^e Le dosage colorimétrique est basé sur la réaction rouge que donne le sulfo-cyanate d'ammoniaque au contact d'une solution ferrique, coloration qui est proportionnelle à la teneur en fer de la solution employée.

Dans une première manipulation, dans une petite fiole à long col portant deux traits de jauge, on verse 20 c. c. d'une solution ferrique titrée contenant un milligramme de fer par 20 c.c. d'eau puis 3 c.c. d'une solution de sulfocyanate d'ammoniaque à 10 pour 100.

La liqueur rouge ainsi obtenue est comparée dans un des godets du colorimètre avec un étalon de verre coloré qui correspond bien à la teinte sensible du sulfocyanate d'ammoniaque.

L'égalité de teinte étant obtenue, on lit le nombre de division nécessaires pour arriver à ce résultat ; avec l'étalon employé cette épaisseur e est d'environ 40 ; on remplace alors l'étalon par une solution de sulfocyanate d'ammoniaque obtenue en versant dans la petite fiole à long col d'abord la solution à titrer que l'on étendra d'eau distillée jusqu'à affleurement du trait de jauge

20 c. c., puis la solution de sulfocyanate d'ammoniaque jusqu'au trait 25 c. c.

On rétablit encore une fois l'égalité de teinte en on a alors la formule suivante en notant l'épaisseur e' nécessaire pour ce résultat.

$$\frac{e}{e'} = x$$

x est en milligramme, la quantité de fer contenue dans le poids du tissu analysé.

Ce poids est divisé par le poids du tissu employé et on a ainsi la *proportion de fer, pour 1000 du tissu frais.*

EXPÉRIENCE I

Chien Négro, petit chien noir adulte. Poids 5 kilos.

Le 26 octobre 1897, le chien reçoit dans le péritoine 130 cc. de sang aseptique du chien Narcisse. Pour ne pas altérer ce sang, nous raccordons la fémorale du transfuseur par un tube de caoutchouc avec le trocart enfoncé dans l'abdomen du sujet. Pour évaluer le poids du sang injecté, le chien a été mis en équilibre dans un plateau d'une balance sensible au gramme. Dès que le sang passe, on voit naturellement la balance s'incliner ; on rétablit l'équilibre en versant de l'eau dans une éprouvette graduée qu'on a préalablement placée sur l'autre plateau. On connaît ainsi à chaque instant d'une façon précise, la quantité de sang qui a été injectée.

Les jours qui suivent l'animal ne présente rien d'anormal ; urines ne contiennent pas d'hémoglobine.

4 novembre. Injection intra-péritonéale de 239 cc. de sang du chien Narcisse.

Rien d'anormal dans les jours suivants.

17 novembre. Injection péritonéale de 155 cc. du chien Narcisse.

24 novembre. Injection péritonéale de 120 cc. du chien Nicolas.

2 décembre. Injection péritonéale de 150 cc. du chien Nicolas.

Le chien est sacrifié le 27 décembre 1897, par piqûre du bulbe et ouverture des carotides.

L'épiploon présente quelques taches de rouille ; les ganglions lymphatiques abdominaux sont très peu foncés.

Foie présente coloration normale.

Poids du foie 220 gr. poids de la rate, 22 gr.

Dans un examen microscopique, les organes, soient simplement dissociés, soient traités préalablement par la soude, montrent de la rubigine très nettement formée dans la moelle des os (fémur) les ganglions lymphatiques, la rate et le foie. La rubigine est surtout abondante dans le tissu sphérique.

Dosage du fer après lavage des organes par l'eau salée ; on fait quatre dosages de fer, deux pour le foie, deux pour la rate.

Premier dosage de fer dans le foie.

Prise du tissu, 3,90. (La solution est ensuite étendue à 2 volumes).

Divisions données au colorimètre, 21

Divisions données par la sol. titrée, 40

D'où fer = 0,96

Deuxième dosage fer dans le foie.

Prise du tissu, 5,40. (Sol. étendue à 2 vol.)

Divisions données, 17

D'où fer = 0,86

Premier dosage dans la rate.

Prise du tissu, 0,72

Divisions données, 19

D'où fer = 2,09

Deuxième dosage dans la rate.

Prise de tissu, 0,67. (Sol. étendue à 2 vol.

Divisions données, 50

. D'où fer = 2,38

Poids sec.

Foie : 19 0¹/₀

Rate : 14,6 0¹/₀

EXPÉRIENCE II

Chien. Néron. Petit épagneul noir et blanc. 8 kilog. 300.

26 octobre. Reçoit dans le péritoine 115 c.c. de sang aseptique de chien Narcisse, (même procédé que pour Expérience I). Les jours qui suivent, l'animal ne présente rien d'anormal ; pas d'hémoglobine dans les urines.

4 novembre. Injection péritonéale de 145 c.c. de sang du chien Narcisse.

17 novembre. Injection péritonéale de 170 c.c. de sang du chien Narcisse.

24 décembre. Injection péritonéale de 180 c.c. de sang du chien Nicolas.

2 décembre. Injection péritonéale de 130 c.c. de sang du chien Nicolas.

Le chien est sacrifié le 2 janvier 1898, par piqure du bulbe et ouverture de carotides.

Quelques taches ocres dans le mésentère ; les ganglions mésentériques sont rougeâtres. Le foie est un peu plus foncé.

Poids du foie : 380 gr. — Poids de la rate : 32 gr.

L'examen microscopique de dissociation de tissu montre de la rubigine nettement formée dans la moëlle osseuse (fémur), gan-

glions lymphatiques, rate et moëlle. Rubigine très abondante dans la moëlle et la rate.

Dosage du fer dans la rate.

1^{er} dosage. — Prise de tissu 1 gr. 02.

Divisions données par solution titrée 40.

— — — à titrer 103.

D'où fer = 0, 36.

2^e dosage. — Prise de tissu 1 gr. 26.

Divisions données par solution titrée 87.

D'où fer = 0, 36.

Dosage du fer dans le foie.

1^{er} dosage. — Prise de tissu 0 gr. 33.

Divisions données 0, 64.

D'où fer = 1, 88.

2^e dosage. — Prise de tissu 0 gr. 33.

Divisions données 40.

D'où fer = 1, 81.

EXPÉRIENCE III

Nicolas. — Chien gris, — 10 kilos. — Adulte.

17 octobre. Après avoir mis à découvert l'artère fémorale de ce chien, on la raccorde directement par un tube de caoutchouc avec le trocart que l'on a enfoncé dans l'abdomen du sujet. On fait ainsi une auto-transfusion sanguine intra-péritonéale.

Notons toutefois qu'il est très difficile et même impossible de se rendre compte de la quantité de sang ainsi injecté. Nous l'avons évalué pour ce chien à environ 100 c. c.,

Le chien est sacrifié le 24 novembre 1897.

L'ouverture de l'abdomen ne présente rien d'anormal; le foie est modérément coloré. Quelques ganglions mésentériques sont rougeâtres.

L'examen microscopique montre très nettement de la rubigine dans la moelle, les ganglions mésentériques; cette rubigine est beaucoup moins nette dans la rate; pas de rubigine dans le foie.

Dosage du fer.

Foie. — Dosage.

Prise du tissu	6,40
Divisions données par la sol. titrée	40
— — — — — à titrer	33
D'où fer =	0,17

Rate. — Premier dosage.

Prise du tissu	0,70
Divisions données par la sol. à titrer	32
D'où fer =	1,10

Rate. — Deuxième dosage.

Prise du tissu	0,62
Divisions données	0,60
D'où fer =	1,07

Poids sec.

Foie	18,65 0/0
Rate	31,13 0/0

EXPÉRIENCE IV

Chien Nêmo. — Adulte. — Blanc, noir et gris, 5 kilogr.

19 Octobre. Ce chien reçoit par injection intra péritonéale de 200 c. c. de sang frais du chien Narcisse.

Ce chien devait également servir de transfuseur; mais la prise de sa fémorale détermine par accident une hémorrhagie qui fait perdre à l'animal environ 100 c.c. de sang.

Ce chien est donc considéré comme appartenant à la série de chiens ayant reçu une injection de sang par hémorrhagie interne.

Le chien est sacrifié le 4 novembre. (Piqûre du bulbe, saignée et lavage des organes par injection saline).

A l'autopsie, on ne trouve pas de parties colorées dans les mésentères et l'épiploon. Quelques ganglions mésentériques colorés. Un ganglion lymphatique très coloré à la bifurcation d'aorte. Foie peu coloré.

Poids du foie 158 gr. Poids de la rate 15 gr.

Au microscope des grains de rubigine dans la rate, la moelle des os (fémur) les ganglions lymphatiques abdominaux et dans le foie.

Beaucoup de rubigine dans la rate, peu dans le foie.

Toute cette rubigine est peu apparente; beaucoup de pigment jaune diffus.

Dosage de fer

Foie. — 1^{er} dosage. Prise de tissu 4 gr. 60

Divisions données par liq. titrée 39

— — à titre, 42

D'ou fer = 0, 20

Foie. — 2^e dosage. Prise de tissu . . . 6 g. 20

Divisions données par sol. . . 45

D'où fer = 0,17

(Cette solution a été étendue d'un quart).

Rate. — 1^{er} dosage. Prise de tissu . . . 0 gr. 57

Divisions données . . . 47

D'où fer = 1,82

Rate. — 2^e dosage. Prise de tissu . . . 0 gr. 52

Divisions données . . . 53

D'où fer = 1,75

Résidu sec.

Foie. — 18,8 0/0

Rate. — 23, 6 0/0

EXPÉRIENCE V

Nicham. — Chien marron, taillé en lion. — 12 kilos. — Adulte.

11 novembre 1897. Reçoit 220 cc. de sang frais par injection péritonéale de chien Négus.

Cette injection est faite par le procédé que nous avons décrit dans l'Expérience I; on la complète en faisant l'expérience inverse, le chien Négus recevant 250 cc. de sang que lui donne le chien Nicham.

Les jours qui suivent, la plaie de la cuisse suppure légèrement, le chien continue néanmoins à se bien porter.

23 novembre. Reçoit 250 cc. de sang du chien Négus.

Donne 255 cc. de sang à chien Négus.

10 décembre. Reçoit 250 cc. de sang du chien Négus.

Donne 260 cc. de sang à chien Négus.

28 décembre 1897. Le chien est sacrifié (piqûre du bulbe et section des carotides).

L'autopsie ne présente rien d'anormal ; le foie est coloré normalement ; les ganglions ne sont pas colorés.

Poids du foie : 223 gr. Poids de la rate : 27 gr.

Au microscope, les dissociations du tissu ne permettent pas de déceler la moindre trace de rubigine dans les différentes préparations d'organes.

Analyse du fer.

Foie. — Premier dosage.

Prise de tissu 3 gr. 30.

Div. donnés par sol. titrée 40

— — à titrer 53

D'où fer = 0,22.

Foie. — Deuxième dosage.

Prise de tissu 4 gr. 60

Div. données 47

D'où fer = 0,18.

Rate. — Premier dosage.

Prise de tissu 0 gr. 50

Div. données 110

D'où fer = 0,72.

Rate. — Deuxième dosage.

Prise de tissu 0 gr. 55

Div. données 1,08

D'où fer = 0,65.

Résidu sec.

Foie 26 0/0

Rate 21,6 0/0.

EXPÉRIENCES VI

Négus. — Chien café au lait. — 15 kilos. — Adulte.

11 novembre. Par procédé indiqué dans l'Expérience V.

Reçoit 250 c.c. de sang frais et aseptique du chien Nicham.

Donne 220 c.c. de sang frais et aseptique à chien Nicham.

23 novembre. Reçoit 255 c.c. de sang frais et aseptique de chien Nicham.

Donne 250 c.c. de sang frais et aseptique à chien Nicham.

10 décembre. Reçoit 260 c.c. de sang frais et aseptique de chien Nicham.

Donne 250 c.c. de sang frais et aseptique à chien Nicham.

Chien sacrifié le 3 janvier 1898 (piq. du bulbe et section des carotides).

L'autopsie ne décèle rien d'anormal à l'ouverture de l'abdomen ; le foie est de couleur claire.

Poids du foie 460 gr. Poids de la rate 25 gr.

Au microscope des dissociations de tissu montrent des grains de rubigine très nettement formés dans la moelle.

On en trouve également quelques grains, mais moins apparents dans la rate.

Par contre il est impossible d'en rencontrer dans le tissu hépatique.

Analyse du fer.

Foie. — Premier dosage.

Prise de tissu 6 gr. 55

Div. données par liq. titrée 39

— — — à titrer 37

D'où fer = 0,16

Foie. — Deuxième dosage.

Prise de tissu. 5 gr. 40

Div. données par liq. 37

D'où fer = 0,17

Rate. Premier dosage.

Prise de tissu 4 gr. 20

Div. données 49.

D'où fer = 0,65

Rate. — Deuxième dosage.

Prise de tissu 0 gr. 85

Div. données. 80

D'où fer = 0,56

Résidu sec.

Foie. 21,4 0/0

Rate. 17,7 0/0

EXPÉRIENCE VII

Nadir. — Chien jaune à poils ras ; poids 9 kilogr. — Age adulte.

Le 30 octobre 1897, on fait à ce chien une injection sous-cutanée d'une solution aqueuse de toluilendiamine au 1/100. On injecte 27 cc. c'est-à-dire 3 centigr. de toluilendiamine par kilogr.

On a préalablement fait une prise de sang à l'oreille du chien et par la colorimétrie dosé le fer contenu. Les résultats sont les suivants :

$$24 : 55 = 0,44$$

Le 31 octobre. Le chien a dans la journée mal mangé ; il ne présente aucun signe d'ictère ; ses urines sont normales,

Une prise de sang montre néanmoins une diminution de la teneur en fer globulaire.

$$24 : 72 = 0,33$$

Une nouvelle injection de toluilendiamine est néanmoins faite ; injection de 13 cc. 5, d'une solution au 1/50 c. soit toujours 3 centigr. par kilogr.

Le 1^{er} novembre. A la suite de cette nouvelle injection, le chien est resté triste, abattu, ne mangeant pas. Ses conjonctives sont subictériques ; les urines sont foncées.

Pas traces d'albumine dans les urines ; pas d'hémoglobine à l'examen spectroscopique ; la réaction de Gmêlin indique la présence en quantité considérable de pigments biliaires.

Le 2 novembre. Le chien est un peu moins abattu ; néanmoins l'ictère persiste ; les urines sont toujours colorées et présentent toujours la même réaction.

Le 3 novembre. Toujours même état, mais allant s'améliorant. On fait une nouvelle prise de sang à l'animal et on constate une augmentation de la teneur en fer.

$$24 : 60 = 0,40$$

Le 4 novembre. La coloration des urines diminuant, l'état général du chien s'améliorant, *on fait une nouvelle injection de toluilendiamine* (13 cc. 5 d'une solution à 1/50 soit 3 centigr. par kilogr.

Toutefois, auparavant, une prise de sang est faite et indique encore une augmentation dans la teneur en fer, la teneur en fer du début des opérations.

$$24 : 53 = 0,44$$

Le 5 et 6 novembre. A la suite de l'injection, l'état général s'est de nouveau aggravé ; le chien est resté affaibli dans la cage, sans vouloir prendre aucune nourriture.

La coloration ictérique de ses conjonctives s'est accrue.

7 novembre. On fait une prise de sang à l'animal ; l'analyse donne $24 : 80 = 0,30$.

Malgré cette anémie, les urines étant moins ictériques, le chien ayant pris de la nourriture, on lui fait une nouvelle injection de toluidiamine (13 c.c. d'une sol. à 1/50).

8 novembre. A la suite de cette injection l'état du chien paraît si mauvaise qu'on décide de ne plus lui faire d'injection.

L'analyse du sang donne $24/110 = 0,22$.

9 et 10 novembre. Le chien est un peu moins malade ; les urines présentent toujours la réaction de Gmêlin ; le sang a augmenté sa teneur en fer.

$$24/100 = 0,24.$$

12 novembre. Les urines cessant d'être ictériques ; le sang donne $24/60 = 0,40$ c'est-à-dire presque sa teneur en fer du début de l'expérience.

Néanmoins jusqu'au 18 novembre, le chien continue à maigrir, à manger avec peu d'appétit.

A partir de cette époque, son état général s'améliore, il reprend de l'appétit ; il engraisse d'une façon très marquée et lorsqu'on sacrifie l'animal le 4 décembre, il pèse 8 kilos, n'ayant perdu qu'un kilo pendant toute la durée de l'expérience.

Le chien est sacrifié.

4 décembre 1897, 27 jours après la dernière injection (piqûre du bulbe et section des carotides).

A l'ouverture de la cavité abdominale, on trouve une coloration ictérique de tous les viscères.

Les ganglions mésentériques sont légèrement colorés.

Le foie est très foncé (n° 43 du tableau de Broca après lavage intravasculaire).

Le foie pèse 380 gr. La rate 32 gr.

L'examen microscopique des dissociations de tissu, montre l'absence de rubigine dans la moelle osseuse ; les ganglions mésentériques en présentent quelques grains, mais très peu.

Dans la rate et le foie, la rubigine est au contraire très nettement constituée ; dans le foie surtout la rubigine est en extrême abondance.

Dosage du fer.

Après lavages des organes par injection d'eau salée, on fait quatre dosages de fer, deux pour le foie, deux pour la rate.

Premier dosage du foie.

1 gr. 90 de foie, après destruction donne au calorimètre le chiffre 50, la *liqueur titrée* donnant 39.

D'où fer, = 0,41

Deuxième dosage du foie.

2 gr. 45 de foie donne au calorimètre, 37.

D'où fer, = 0,43

Premier dosage de rate.

0 gr. 58 de rate donne au calorimètre, 73.

D'où fer, = 0,91

Deuxième dosage de rate.

0 gr. 50 de rate donne 71.

D'où fer. = 1,08

Poids sec du foie. — 9 gr. 20 donnent après dissociation à 111°
1 gr. 50. — 16,3 0₁₀.

Poids sec de la rate. — 5 gr. 60 donnent après dissociation
1 gr. 10. — 19,6 0₁₀.

EXPÉRIENCE VIII

Naval. — Chien jaune à poils ras. — Oreille droite. — Poids 8 kil. 400. — Age adulte.

Le 30 octobre 1897, on fait à ce chien une injection sous-cutanée d'une solution aqueuse de tolulendiamine au 1/100. On injecte 27 cc. soit 3 cc. de tolulendiamine par kilogr.

On a préalablement fait un examen calorimétrique du sang $24 : 50 = 0,48$.

31 octobre. Le chien ne paraît pas se ressentir de sa piqûre ; toutefois l'examen du sang donne $24 : 68 = 0,35$.

On lui fait une injection de 12 cc. 5 d'une solution de tolulendiamine au 1/50 cc. (soit 3 centigr. par kilogr.)

1^{er} novembre. Chien est malade ; subictère, mais pas d'urines

2 novembre. Le chien est moins abattu ; l'ictère persiste ; l'animal a uriné abondamment ; l'examen de ses urines n'y montre pas d'hémoglobine au spectroscope ; la réaction de Gmêlin est très nette.

3 novembre. Le chien va bien ; l'ictère persiste néanmoins ; l'examen du sang donne $24 : 55 = 0,43$.

4 novembre. Le chien a repris son appétit ; les urines toutefois sont encore ictériques ; l'analyse du sang donne $24 : 50 = 0,48$.

Le teneur en fer du sang a donc repris son chiffre primitif.

On fait alors à l'animal une injection de 3 centigr. de tolulendiamine par kilogr. (12 cc. 5 d'une solution à 1/50).

6 novembre. Le chien est malade depuis sa dernière injection il est moins abattu toutefois que son camarade Nadir ; les urines sont encore ictériques ; l'analyse du sang donne $24 : 55 = 0,43$.

7 novembre. L'ictère diminue ; le chien reprend son appétit ; un accident survenu au cours de la manipulation empêche l'examen calorimétrique du sang.

On fait à l'animal une injection de 12 cc. 5 de sol. à 1,50 de toluilendiamine. (3 centigr. par kilogr.)

8 novembre. Urines très ictériques ; ictère beaucoup plus intense que chez Nadir ; le chien est encore moins bien portant que ce dernier.

L'examen du sang donne $24/80 = 0,30$.

10 novembre. Alors que le chien Nadir reprend des forces, le chien Naval reste très affaibli.

L'examen du sang donne $24/97 = 0,24$.

Depuis cette époque, le chien Naval va mieux ; le 13 novembre, l'examen de son sang au colorimètre donnait $24 : 62 = 0,38$; toutefois, il a moins engraisé que son camarade Nadir ; l'ictère a persisté plus longtemps ; et quand on le sacrifie, le 4 novembre, 7 jours après sa dernière injection, il a perdu 2 kil. 200.

14 novembre 1897. Le chien est sacrifié, 7 jours après la dernière injection (piqûres du bulbe et section des carotides).

A l'autopsie, on trouve une coloration ictérique du péritoine et de tous les viscères. Cette coloration est beaucoup plus intense que chez le chien Nadir ; le foie est brun foncé.

Les ganglions mésentériques sont colorés ; toutefois, le gros paquet ganglionnaire n'est pas coloré. Le foie pèse 180 gr. ; la rate 16 gr. 50.

L'examen microscopique de dissociation du tissu, montre des grains de rubigine associés à une pigmentation jaunâtre dans la moelle des os, les ganglions lymphatiques et la rate. Traités par le sulffhydrate d'ammoniaque, les taches jaunâtres observées se colorent en noir. La rubigine est très nettement constituée dans la rate ; le foie présente une coloration ictérique tellement intense, qu'on ne peut y déceler la présence de rubigine. Traité par la soude à chaud, et de nouveau examinée au microscope, un fragment hépatique n'y montre toujours pas de rubigine ; toutefois, la préparation présente des taches jaunâtres qui, trai-

tées par le sulfhydrate d'ammoniaque, se colorent très nettement en noir.

Dosage du fer.

Après lavage des organes par une injection d'eau salée, on fait quatre dosages de fer, deux pour le foie, deux pour la rate.

1^{er} dosage du foie. — 2 gr. 20 de tissu hépatique donnent au colorimètre une épaisseur de 53 divisions. La liqueur titrée a donné le chiffre 40.

$$\text{D'où fer} = 0,34.$$

2^e dosage du foie. — 2 gr. 50 de tissu hépatique donnent une épaisseur calorimétrique de 45.

$$\text{D'où fer} = 0,35.$$

1^{er} dosage de la rate. — 0 gr. 50 de rate donnent au colorimètre le chiffre 88.

$$\text{D'où fer} = 0,92.$$

2^e dosage de la rate. — 0 gr. 80 de rate donnent au colorimètre le chiffre 52.

$$\text{D'où fer} = 0,96.$$

Poids sec du foie. — 8 gr. 20 donnent comme résidu 0 gr. 90. — 11 %.

Poids sec de la rate. — 1 gr. donne comme résidu 0 gr. 16. — 16 %.

EXPÉRIENCE IX

Naphtol. — Épagneul blanc et noir. — Chien adulte, 13 kilos.

19 novembre. Le sang du chien est examiné au colorimètre ; nous trouvons $26 : 49 = 0,48$.

On fait alors à l'animal une injection de 1 cent. par kilogr. de toluidendiamine (6 c. c. 5 d'une solution à 1/50).

20 novembre. Le chien n'émet pas d'urines ; il est bien portant.

Nouvelle injection de 1 centigr. par kilogr. avec la même solution.

21 novembre. Urines foncées ; examen au spectroscope, n'y décele pas d'hémoglobine ; réaction de Gmelin donne la réaction de pigments biliaires.

Injection de 1 centigr. par kilogr. de toluidendiamine.

22 novembre. Urines sont toujours ictériques.

Examen du sang $24/50 = 0,48$.

Injection de 1 centigr. de toluidendiamine par kilogr.

29 novembre. Injection de 1 centigr. de toluidendiamine.

24 — — — — —

25 — — — — —

26 — — — — —

27 — — — — —

Examen du sang $24 : 55 = 0,43$.

Le chien présente une coloration moindre de ces muqueuses ; les urines sont toujours ictériques, mais très peu.

Le sang au microscope présentent quelques globules déformés.

Examen du sang $24 : 59 = 0,41$.

29 novembre. Urines très peu ictériques.

Injection de 1 centigr. par kil. de toluilendiamine.

1^{er} décembre. — —

2 — — —

4 — — —

Chien a toujours peu d'ictère ; a mal mangé ; est assez abattu.

6 décembre. Injection de 1 centig. par kil. de toluilendiamine.

Urines sont ictriques d'une façon plus prononcée depuis deux jours.

7 décembre. Injection de 1 centigr. par kil. de toluilendiamine.

L'examen colorimétrique du sang donne $24 : 60 = 0,40$

9 décembre. — — —

L'état mauvais du chien va empirant depuis le 4 décembre, les urines sont plus icteriques ; le chien ne mange plus, il maigrit.

10 décembre. Injection de 1 centig. par kilog. de toluilendiamine.

Après cette injection, l'état grave du chien va empirant et il meurt dans la journée du 11 décembre 1897.

A l'autopsie coloration icterique des viscères ; toutefois l'impossibilité où on se trouve de faire le lavage des organes par injection d'eau salée, fait que la comparaison avec les chiens Nadir et Naval ne peut être faite.

Poids du foie 190 gr. Poids de la rate 70 gr.

A l'examen microscopique: on a également, à cause du sang resté dans les viscères, une grande difficulté à y déceler la présence de rubigine.

La dissociation d'une particule de chacun de ces organes, permet, après lavage à l'eau, et traitement par la soude, d'y rencontrer des grains de rubigine dans la moelle du fémur, dans les ganglions lymphatiques, la rate et le foie.

Dosage du fer.

Le dosage du fer présente dans ce cas une complication. Le lavage des organes n'ayant pu être fait, il nous faut déterminer dans nos tissus la quantité de fer qui y est contenue sous forme d'hémoglobine.

Premier dosage du fer. — Recherche du fer de l'hémoglobine.

10 gr. 5 de tissu hépatique sont broyés dans un mortier, épuisés par 250 c.c. d'eau distillée à laquelle on a ajouté une goutte ou deux d'ammoniaque.

Le liquide filtré donne quelques centimètres cubes de liquide clair qui est examiné au calorimètre.

Le nombre trouvé étant 82, nous avons pour la valeur de x dans un gramme de tissu.

$$x = \frac{24 \times 250}{50 \times 72 \times 10,5} = 0,16$$

Premier dosage du fer dans le foie.

2 gr. 90 de tissu hépatique donnent 50 au calorimètre et la solution titrée 40 (la solution à titrer a été étendue du double de son volume d'eau distillée).

D'où fer = $0,69 - 0,16 = 0,53$.

Deuxième dosage. — Fer du foie.

2,80 de tissu hépatique donnent au calorimètre le chiffre 20.

D'où fer = $0,71 - 0,16 = 0,55$

Dosage de fer dans rate. — Recherches du fer dans l'hémoglobine.

10 gr. 9 de rate, épuisés par 250 cc. d'eau distillée donnent au colorimètre 82.

$$\text{d'où } x = \frac{24 \times 250}{50 \times 82 \times 10,9} = 0,13$$

Premier dosage de fer de rate.

0 gr. 80 de rate donnent au calorimètre 82.

$$\text{D'où fer} = 0,61 - 0,13 = 0,48.$$

Deuxième dosage. — Fer dans rate.

0 gr. 65 de rate donnent 98.

$$\text{D'où fer} = 0,61 - 0,13 = 0,48.$$

CONCLUSIONS

1° La notion de cirrhose pigmentaire est une notion bien plus anatomo-pathologique que clinique. La lésion la plus caractéristique est la présence en grande quantité de *rubigine* dans un certain nombre d'organes, le foie étant de tous ces organes le plus pigmenté. La cirrhose de cet organe n'est qu'une lésion secondaire, sinon quant à sa production, du moins quant à sa signification diagnostique.

2° Il est impossible de tirer des observations cliniques publiées jusqu'ici, des renseignements sur la pathogénie de cette affection, les théories émises se basent sur des considérations de localisation de pigment et des conceptions *a priori* du mode de formation de ce pigment, qui dépassent nos connaissances actuelles sur la physiologie et la pathologie cellulaire.

3° On obtient sûrement le pigment caractéristique de la cirrhose pigmentaire, la *rubigine*, par des injections de sang frais d'animal de la même espèce dans une cavité séreuse ; le lieu de formation de la *rubigine*, dans ces cas se trouve essentiellement dans les organes lymphoïdes. En répétant ces injections, on arrive à une accumulation assez considérable de pig-

ment, mais la *localisation est bien plus splénique qu'hépatique*, à l'inverse de ce que nous avons vu pour la *cirrhose pigmentaire*.

4° Si en même temps qu'on fait l'injection dans la séreuse, on retire des vaisseaux de l'animal une quantité égale de sang, ce qui est alors la reproduction expérimentale des conditions essentielles d'une hémorragie interne, l'effet précédent ne se produit plus que d'une façon atténuée.

Il ne paraît donc pas possible pour une double raison, de rapporter *la pathogénie de la cirrhose pigmentaire à une série d'hémorragies internes*.

5° L'intoxication par la toluilendiamine par doses fractionnées prolongées pendant une ou plusieurs semaines, produit une accumulation de rubigine dans les différents organes, ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse, foie.

Le pigment se localise *d'une façon marquée dans le foie*, et il semble être pour une grande partie au moins fabriqué dans cet organe même.

6° L'origine hématique du pigment que la plupart des auteurs ont admise en se basant simplement sur sa nature ferrugineuse, a été attaquée pour cette raison, qu'il n'apparaît aucun symptôme d'anémie dans l'histoire clinique des malades.

L'intoxication par la toluilendiamine, si on compare l'effet de petites doses quotidiennes à l'effet de doses triples injectées tous les trois jours, fait voir qu'une destruction globulaire intense peut être masquée com-

plètement par la reconstitution correspondante des éléments sanguins.

7^o *La pathogénie de la cirrhose pigmentaire paraît en conséquence devoir être rapportée à une hémato-lys intra-vasculaire exagérée sous l'influence d'une cause encore complètement inconnue, mais vraisemblablement du genre d'une intoxication globulaire.*

Vu par le Président de la Thèse :

A. CHANTEMESSE

Vu par le Doyen :

P. BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

